

Die Entwicklung des frühen cerebralen Ödems,
cerebrale Hämodynamik und cerebraler Metabolismus
nach Occlusion der A. cerebri media
bei der Katze

Hermann Werner Koch

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554425_0065

Aus der Neurochirurgischen Universitätsklinik Mainz
(Direktor: Professor Dr. K. Schürmann)

Die Entwicklung des frühen cerebralen Ödems,
cerebrale Hämodynamik und cerebraler Metabolismus
nach Occlusion der A.cerebri media

bei der Katze

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Hermann Werner Koch

aus Schröttersburg/Ostpr.

Mainz 1973



Fachbereichsdekan: Professor Dr. H. LANGENDORF

Referent: Professor Dr. H. J. REULEN

Korreferent: Professor Dr. F. REGLI

Tag der mündlichen Prüfung: 14. November 1973

Gesamtherstellung:



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN · AM KAPELLCHEN 1
TELEFON 0 6132 / 57 11

E I N L E I T U N G

Die Fortschritte in der Methodik zur Messung der regionalen Hirndurchblutung (rCBF) bei Patienten und Tieren hat zweifellos das Interesse an der Pathophysiologie der occlusiven cerebrovaskulären Erkrankungen stimuliert. Die meisten klinischen und experimentellen Studien befassen sich mit den späten Phasen des Hirninfarktes. Neue Untersuchungen haben jedoch gezeigt, daß der frühen Phase nach der Occlusion eines der 3 cerebralen Hauptgefäße eine entscheidende Bedeutung sowohl für die Weiterentwicklung als auch für die spätere Ausdehnung des Infarktes zukommt (2, 3, 35, 38). Da die Durchblutung des occludierten Territoriums nur über Kollateralgefäße der Infarktperipherie gewährleistet wird (35), kommen kleinen Veränderungen des arteriellen Blutdruckes, des arteriellen PCO_2 (38), der Ausbreitung des Ödems (3) usw. eine weit größere Rolle zu, als bisher angenommen wurde. Diese Faktoren bestimmen letztlich die Ausdehnung des Infarktes und die reversible bzw. irreversible Gewebsschädigung. Deshalb ist die Therapie der frühen Phase, wenn überhaupt möglich, von entscheidender Wichtigkeit.

Die Ausbildung des Hirnödems ist eine bekannte Komplikation des Hirninfarktes (31). SHAW et al. zeigten, daß eine Schwellung des infarzierten Hirngewebes, nachweisbar durch eine Verschiebung der Mittellinie im Echoencephalogramm, sich während der ersten 3 - 5 Tage entwickelt und anschließend wieder graduell abklingt. Aufgrund ausgedehnter statistischer Untersuchungen konnte weiter nachgewiesen werden, daß die Todesfälle während der ersten Woche gewöhnlich dem nicht beherrschbaren Hirnödem zugeschrieben werden müssen (31). Das Hirnödem ist demnach auch in der menschlichen

Pathologie ein bedeutender pathogenetischer Faktor beim Hirninfarkt.

Die vorliegende Untersuchung ist Teil einer größeren Studie über die frühen Veränderungen nach Occlusion einer A. cerebri media bei der Katze. Es sollten dabei zunächst die frühen Phasen des Hirninfarktes und die dabei auftretenden Veränderungen der Hirndurchblutung, des Hirnmetabolismus sowie die frühe Entwicklung des Ödems untersucht werden. Weitere Untersuchungen befassen sich mit dem Einfluß einer Hyperkapnie, einer Hypokapnie sowie dem Einfluß von Dexamethason auf die frühe Phase des Hirninfarktes.

M E T H O D E

Als Versuchstiere dienten 41 erwachsene Katzen beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht zwischen 2,2 und 3,6 kg. Bei 35 Tieren wurde durch Occlusion der rechten A. cerebri media eine Ischämie des abhängigen Gehirngebietes erzeugt. Die Versuche wurden in 4 Gruppen durchgeführt. Die Ischämie bei der ersten Gruppe (n=9) dauerte eine halbe Stunde, bei der zweiten Gruppe (n=9) eine Stunde, bei der dritten Gruppe (n=10) zwei Stunden und bei der vierten Gruppe (n=7) vier Stunden. 6 Katzen dienten als Kontrolltiere. Hierbei wurden mit Ausnahme der Occlusion der A. cerebri media die gleichen Versuchsbedingungen beibehalten.

1. Versuchsablauf

Die Tiere wurden mit Nembutal^R (40 mg/kg. Körpergewicht intraperitoneal) anaesthetisiert und nach endotrachealer Intubation mit Imbretil^R (0.2 mg/ 30 min. i.m.) relaxiert. Die Beatmung erfolgte mittels einer Starling-Pumpe unter permanenter Zuleitung von 0.5 ml Sauerstoff/kg Körpergewicht. Über einen in die A. femoralis eingebrachten Polyäthylenkatheter wurden kontinuierlich Blutdruck gemessen und Blutproben zur Bestimmung von pH, pCO₂, pO₂, Base Excess, Puffer Base, Plasma Bicarbonate (Radiometer Mikro-Astrup) entnommen. Das Säure Basen-Gleichgewicht wurde konstant im Bereich von pH 7,35 - 7,45 und der arterielle pCO₂ zwischen 28 und 31 mmHg gehalten. Die rektale Temperatur wurde bei 36 - 37,5°C gehalten.

Nach Kanülierung der beiden Aa. linguales wurde die Schädelkalotte freigelegt, und beiderseits der Medianlinie im temporo-parietalen Bereich eine Trepanation von 2,5 bis 3 cm Durchmesser angelegt. Zur Occlusion der A. cerebri media (MCA) wurde eine modifizierte Methode nach SUNDT und WALTZ (32) angewendet. Temporobasal rechts wurde die Dura über der A. cerebri media mit einem kleinen Schnitt eröffnet, und die Arterie mit Hilfe eines Silberclip bei ihrem Ansatz abgeklemmt. Die Occlusion wurde durch bipolare Elektrokoagulation sichergestellt.

Die regionale cerebrale Durchblutung (rCBF) wurde mittels der ⁸⁵Krypton-Clearance Methode

1. über der kontralateralen Kontrollhemisphäre,
2. über dem Zentrum des ischämischen Gebietes,
3. an dessen Peripherie jeweils vor und nach der Occlusion der A. cerebri media bestimmt.

Während dieser Messungen wurde der arterielle pCO_2 kontrolliert. Nach Beendigung der Durchblutungsmessung wurde das Gehirn in vivo durch Übergießen mit flüssigem Stickstoff eingefroren. Mit einer vorgekühlten Säge wurde das Gehirn in Scheiben aufgetrennt, und die Areale (Abb. 1), über denen die Durchblutung bestimmt worden war, herauspräpariert und bis zur Weiterverarbeitung in flüssigem Stickstoff aufbewahrt.

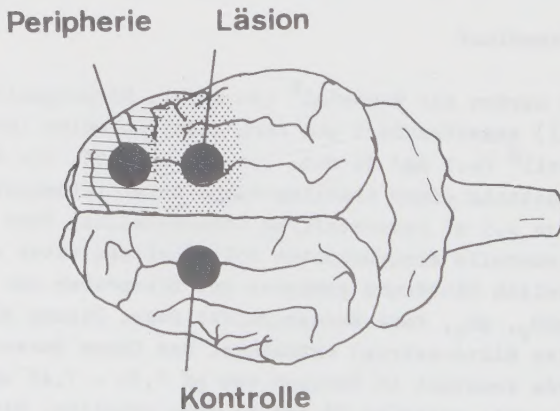


Abb. 1 Schematische Darstellung der Areale, über denen die Durchblutung gemessen und aus denen die Gewebeproben entnommen wurden.

Vor der Occlusion der A. cerebri media und kurz vor Versuchsende wurde aus der A. femoralis Blut und durch die Membrana atlanto-occipitalis Liquor zur Bestimmung von Glucose, Lactat und Pyruvat entnommen, sofort in vorgekühlter 6 %iger Perchlorsäure enteiweißt und anschließend sofort aufgearbeitet. In einer weiteren Probe aus Blut und Liquor wurde pH, pCO_2 und HCO_3^- gemessen.

2. Bestimmungsmethoden

Der Wassergehalt wurde nach Auftrennung des Gewebes in graue und weisse Substanz, der Metabolitgehalt im cortikalen Gewebe, dem manchmal etwas subcortikales Mark anhaftete, analysiert. Der Wassergehalt der Proben wurde durch 48-stündiges Trocknen auf Gewichtskonstanz bestimmt. Das unter flüssigem Stickstoff aufbewahrte Gewebe wurde in vorgekühlten Mörsern pulverisiert, in Perchlorsäure enteiweißt und zentrifugiert. Ein Aliquot des Überstandes wurde mit Kaliumbicarbonat auf pH 7,3 neutralisiert. Glucose, Pyruvat, Lactat, Phosphocreatin, ATP, ADP und AMP wurden enzymatisch im UV-Test analysiert. Die Glycogenbestimmung wurde nach Aufschluß des Gewebes mit KOH bzw. H_2SO_4 und Spaltung des Glycogens in Glucose ebenfalls enzymatisch ausgeführt. Einzelheiten der Methoden wurden in früheren Arbeiten aus diesem Labor mitgeteilt (6, 10, 11, 25).

ERGEBNISSE

1. Regionale cerebrale Durchblutung nach Occlusion der A. cerebri media

In Tab. 1 sind die Veränderungen der regionalen Durchblutung der 3 verschiedenen Hirnareale in Relation zur Occlusionsdauer wiedergegeben.

Die vor der Occlusion und die über dem Kontrollareal gemessene Durchblutung betrug in den vorliegenden Versuchen $1 - 1,1 \text{ ml/g.min.}$ Interessant ist, daß über die gesamte Versuchsdauer von 4 Stunden Occlusion der rCBF über dem Kontrollareal im Vergleich zu den Prä-Occlusionswerten nicht wesentlich abfiel (siehe auch Tab. 8). Damit waren günstige Voraussetzungen für die Metabolitanalysen gegeben.

Bereits 30 Minuten nach Occlusion der A. cerebri media war die Durchblutung in den abhängigen Gebieten deutlich und signifikant auf $0,8 \pm 0,07 \text{ ml/g.min.}$ reduziert. Die Entwicklung in den folgenden 140 Minuten zeigte jedoch, daß die Durchblutung in diesem Infarkt-bereich immer noch 40 % der Norm beträgt. Hervorzuheben ist, daß die Streuung der Einzelwerte im Infarkt-bereich relativ gering ist.

Ein bisher in der Literatur nicht bekanntes Verhalten wurde in der peripheren Peripherie des Infarktgebietes gefunden. Der Mittelwert zeigte 30 und auch 60 Minuten nach Occlusion keine Veränderung gegenüber dem Kontrollwert und fiel dann im weiteren Verlauf langsam auf 50 % des Ausgangswertes ab. Die Betrachtung der Einzelwerte zeigte jedoch, daß bei etwa 50 % der Messungen in der Peripherie eine deutliche absolute Hyperaemie (im Vergleich

zu den Kontrollwerten) bestand. Da zu diesem Zeitpunkt im peripheren Randgebiet noch kein Ödem bestand, darf vermutet werden, daß diese "luxury perfusion" Folge der bereits vorhandenen Lactatakkumulierung im Gewebe bzw. im Liquor war.

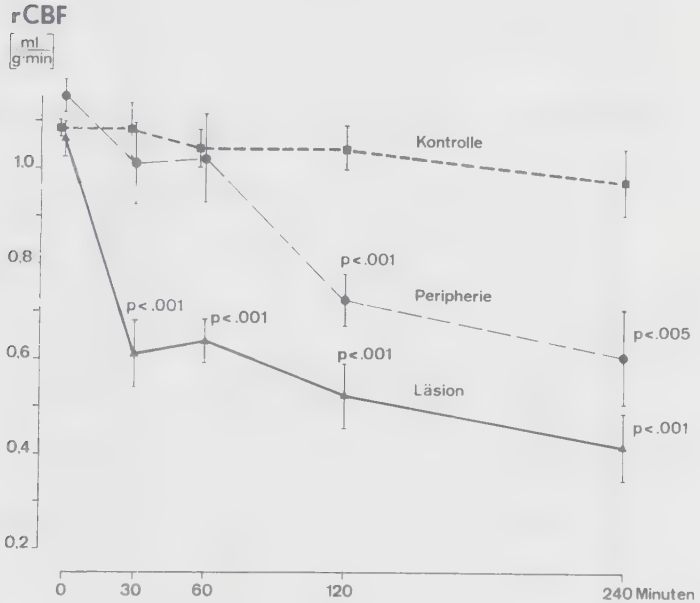


Abb. 2 Regionale Durchblutung in den drei verschiedenen Hirnarealen und ihre Veränderung in Relation zur Occlusionsdauer.

Tab. 1 Veränderung der regionalen Hirndurchblutung in Relation zur Ischämiedauer

	D A U E R D E R O C C L U S I O N			
	30 Minuten n=9	60 Minuten n=9	120 Minuten n=10	240 Minuten n=7
KONTROLL- SEIFE	1,084 ±0,057	1,049 ±0,125	1,047 ±0,046	0,978 ±0,187
PERI- PHERIE	1,010 ±0,087	1,025 ±0,093	0,725*** ±0,055	0,609*** ±0,098
LÄSION	0,633*** ±0,069	0,639*** ±0,045	0,523*** ±0,067	0,417*** ±0,071

angegeben sind $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$. Alle Werte sind in ml/g.min. Die statistische Prüfung erfolgte mit Hilfe des Student -t- Testes. n = Anzahl der Tiere. Statistische Signifikanz bedeutet Vergleich zur jeweiligen Kontrollseite.

*** = p 0.005 - 0.001

** = p 0.02 - 0.01

* = p 0.05

120 Minuten nach der Occlusion waren diese hyperaemischen Werte nicht mehr zu finden, und die Durchblutung in den peripheren Randgebieten war jetzt deutlich um etwa 30 % und nach 240 Minuten um etwa 40 % reduziert (Abb. 2). Vermutlich dürfte das sich ausbreitende Ödem bei dieser Durchblutungsminderung in der peripheren Randzone eine Rolle spielen, welches jetzt die lokale Lactacidose überwiegt.

2. Wassergehalt in Cortex und weisser Substanz nach Occlusion der A. cerebri media

In Tab. 2 sind die Veränderungen des Wassergehaltes in der Cortex und der darunterliegenden weissen Substanz zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Occlusion der A. cerebri media dargestellt. Angegeben sind die Werte der 3 verschiedenen Hirn-areale, über denen die Hirndurchblutung vorher bestimmt worden war. Es muß erwähnt werden, daß die Streuung der Werte sowohl in grauer als auch in weisser Substanz im Verhältnis zu früheren Ergebnissen aus diesem Labor relativ hoch ist (6, 23, 24). Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, daß die Bestimmung des Wassergehaltes nach vorherigem Einfrieren und Wiederauftauen des Gewebes erst durchgeführt worden ist. Bei diesem Vorgang sind zweifellos größere methodisch bedingte Änderungen zu erwarten als bei sofortiger Dissektion des Gewebes und Wägung. Deswegen ist der wichtigste Hinweis über eine Zu- oder Abnahme des Wassergehaltes aus dem Unterschied gegenüber dem jeweiligen Kontrollareal zu erwarten.

Als auffälligster Befund ist hervorzuheben, daß bereits 30 Minuten nach Occlusion der A. cerebri media im Infarktgebiet eine mäßige Zunahme des Wassergehaltes in der Cortex und eine stärkere Zunahme in der weissen Substanz zu verzeichnen war. Beide Ver-

änderungen waren statistisch signifikant. Diese Veränderungen nahmen nach 60 (Abb. 3), 120 und 240 Minuten (Abb. 4) Occlusionsdauer progredient zu. Die Zunahme des Wassergehaltes nach 240 Minuten betrug in der grauen Substanz 1,35 % und in der weissen Substanz 3,6 %. Es muß hervorgehoben werden, daß die Zunahme des Wassergehaltes jeweils in der weissen Substanz höher als im entsprechenden Cortexgebiet war.

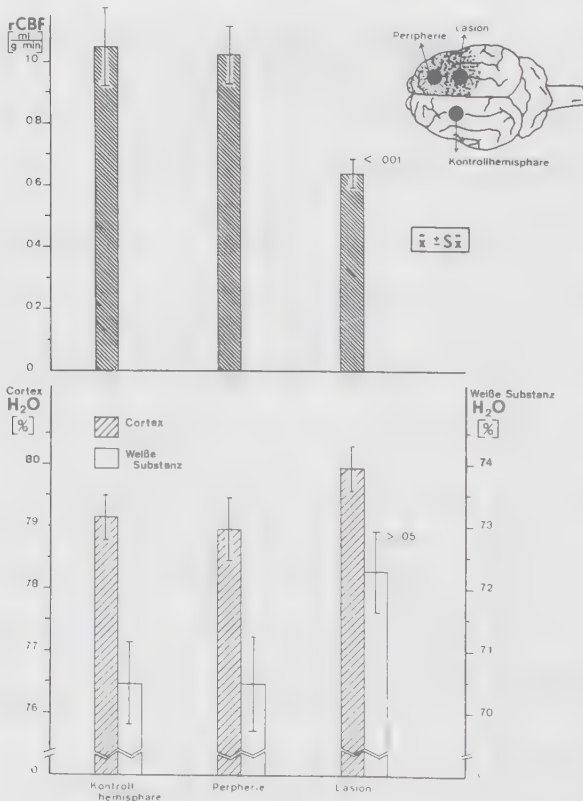


Abb. 3 Regionale Hirndurchblutung und Wassergehalt 1 Stunde nach Occlusion der A. cerebri media. Die statistische Prüfung der Unterschiede für die Differenz zur Kontrollhemisphäre erfolgte mit Hilfe des Student -t- Tests.

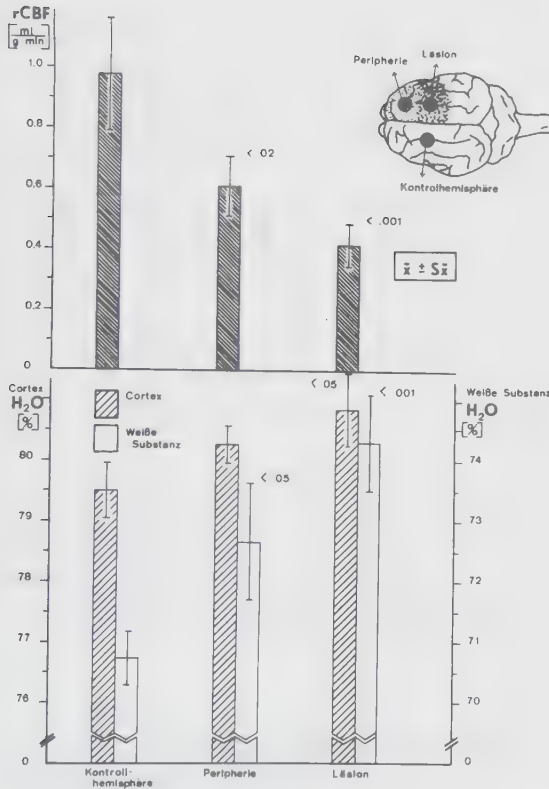


Abb. 4 Regionale Hirndurchblutung und Wassergehalt 4 Stunden nach Occlusion der A. cerebri media. Die statistische Prüfung der Unterschiede für die Differenz zur Kontroll-hemisphäre erfolgte mit Hilfe des Student -t - Tests.

Tab.2

Veränderungen des Wassergehaltes in Hirnrinde und weisser Substanz

nach Occlusion der A. cerebri media

		D A U E R D E R O C C L U S I O N							
		30 Minuten n=9		60 Minuten n=9		120 Minuten n=10		240 Minuten n=7	
		RINDE	MARK	RINDE	MARK	RINDE	MARK	RINDE	MARK
KONTROLL-	80,28	71,48	79,14	70,47	79,93	71,93	79,50	70,73	
SEITE	+0,21	+0,41	+0,37	+0,66	+0,22	+0,07	+0,45	+0,44	
PERI-	80,48	72,32	78,95	70,47	80,65**	72,77***	80,26	72,64*	
PHERIE	+0,24	+0,41	+0,50	+0,75	+0,17	+0,22	+0,29	+0,96	
	(+0,20)	(+0,84)	(-0,19)		(+0,72)	(+0,84)	(+0,76)	(+1,91)	
LÄSION	80,86*	73,15**	79,94	72,27*	81,94***	73,88***	80,85*	74,29***	
	+0,23	+0,30	+0,35	+0,66	+0,34	+0,19	+0,61	+0,80	
	(+0,58)	(+1,67)	(+0,80)	(+1,80)	(+2,01)	(+1,95)	(+1,35)	(+3,56)	

Angegeben sind $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$. Die statistische Prüfung erfolgte mit Hilfe des Student -t- Testes.

Die Werte sind in ml/100 g Feuchtgewicht Gewebe ausgedrückt. n= Anzahl der Tiere.

Die eingeklammerten Werte bedeuten die Differenz zur jeweiligen Kontrollhemisphäre.

Statistische Signifikanz bedeutet Vergleich zur Kontrollseite.

*** = p 0.005 - 0.001, ** = p 0.02 - 0.01, * = p 0.05

Wesentlich uneinheitlicher verhält sich die periphere Randzone. Ähnlich wie im Verhalten der Durchblutung (Abb. 2 und 5), war auch im Wassergehalt bis 60 Minuten nach Occlusion keine signifikante und eindeutige Änderung weder in der grauen noch in der weissen Substanz zu verzeichnen. Mit Abnahme der Durchblutung nach 120 Minuten trat jetzt auch in dieser Randzone ein Ödem auf, das jedoch schwächer war als das zum gleichen Zeitpunkt im Infarktgebiet bestehende. Nach 240 Minuten (Abb. 4) war eine weitere Zunahme des Ödems nachzuweisen. Diese Zunahme betrug für die Rinde zu diesem Zeitpunkt 0,8 % und für das Mark 1,9 %.

Bei den Normaltieren (Tab.8), bei denen eine Scheinoperation durchgeführt wurde und die den 120 Minuten Tieren vergleichbar sind, betrug der Wassergehalt der Cortex zu diesem Zeitpunkt $79,6 \pm 0,13$ und der Wassergehalt der weissen Substanz $69,8 \pm 0,4$ %.

3. Veränderung der regionalen Metabolitkonzentrationen in der Hirnrinde nach Occlusion der A. cerebri media

In den Tab. 3 bis 6 sind die Metabolitkonzentrationen der 3 verschiedenen Hirnareale, also Infarktgebiet, periphere Randzone und kontralaterale Hemisphäre, nach 30, 60, 120 und 240 Minuten Occlusion der A. cerebri media angegeben. Die Gewebeproben zur Analyse dieser Metabolite wurden aus denselben Arealen entnommen, die der Bestimmung des Wassergehaltes dienten und über denen vorher die Durchblutung gemessen worden war. In den Tabellen sind angegeben: die labilen energiereichen Phosphatverbindungen Creatinphosphat (PCr), Adenosintriphosphat (ATP), Adenosindiphosphat (ADP), Adenosinmonophosphat (AMP) sowie die Metabolite der Glycolyse Glucose, Glycogen, Lactat und Pyruvat.

Berechnet wurden der Quotient aus ATP und ADP, die Summe der Adenosinnucleotide, das Energy Charge Potential (ECP) (1) sowie der Quotient aus Lactat und Pyruvat.

Obwohl die regional bestimmte Durchblutung (Abb. 2) über dem Kontrollareal der gesunden Hemisphäre während der gesamten Versuchsdauer von 4 Stunden fast unverändert blieb, waren bei den labilen Metaboliten PCr sowie Lactat nach 120 und verstärkt nach 240 Minuten Änderungen nachweisbar. Phosphocreatin war von $4,1 \pm 0,13$ auf $3,4 \pm 0,31$ erniedrigt und Lactat von $2,5 \pm 0,25$ auf $3,1 \pm 0,22$ erhöht. Die Veränderungen der Metabolite in dem Infarktareal sowie der peripheren Randzone müssen also auch hier wiederum in Relation zum jeweiligen Kontrollareal gesehen werden.

In diesem Zusammenhang ist interessant zu erwähnen, daß bei den Scheinversuchen (Kontrollversuche Tab. 8) der Gehalt an PCr $5,5 \pm 0,25$ und der Lactatgehalt $1,3 \pm 0,05$ betrug. Beide Werte spiegelten damit eine deutlich günstigere Stoffwechselsituation gegenüber dem Kontrollareal der occludierten Tiere wieder.

Im Infarktbereich war bereits 30 Minuten nach Occlusion der A. cerebri media eine signifikante Abnahme des PCr- und des ATP-Gehaltes eingetreten, während ADP und AMP leicht erhöht waren. Ebenfalls einen raschen Abbau haben die Glycogenspeicher erfahren. Lactat und Pyruvat sowie der Lactat/Pyruvat-Quotient hatten signifikant zugenommen. Es ist aus neueren Untersuchungen von SIESJÖ und Mitarbeiter (30) bekannt, daß eine Abnahme von Phosphocreatin bzw. eine gleichzeitige Zunahme von Lactat nicht zwangsläufig eine Gewebshypoxie widerspiegeln muß, sondern auch bei einer intrazellulären Acidose zu finden ist (siehe Diskussion). Als entscheidend für das energetische Potential der Zelle muß ATP, der ATP/ADP-Quotient und nach ATKINSON das sogenannte

Energy Charge Potential (ECP) angesehen werden (1). Ähnlich wie ATP war auch das ECP bereits nach 30 Minuten im Infarkt-bereich signifikant verändert (Tab. 7).

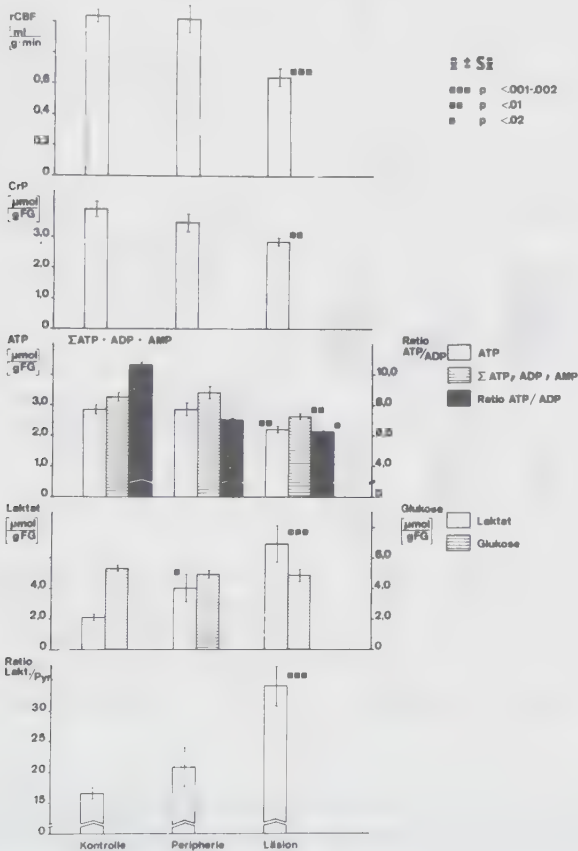


Abb. 5 Vergleich der regionalen Hirndurchblutung, der energie-reichen Phosphate (PCr und ATP), der Summe der Adenosin-nucleotide, dem Quotienten aus ATP und ADP, den Metaboliten der Glycolyse (Glucose und Lactat) sowie dem Quotienten aus Lactat und Pyruvat 60 Minuten nach Occlusion der A. cerebri media. Die Prüfung der statistischen Signifikanz erfolgte mit dem -t- Test nach STUDENT.

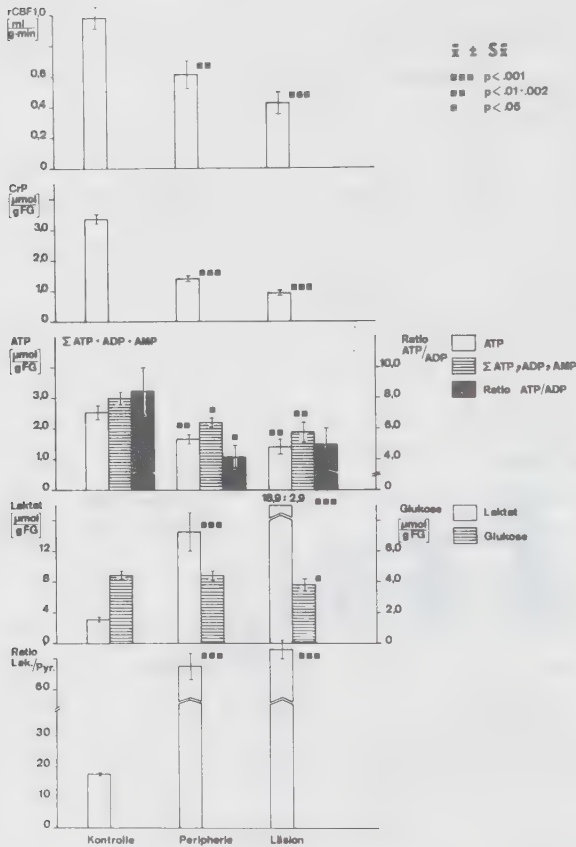


Abb. 6 Vergleich der regionalen Hirndurchblutung, der energie-
reichen Phosphate (PCr und ATP), der Summe der Adenosin-
nucleotide, dem Quotienten aus ATP und ADP, den Metaboliten
der Glycolyse (Glucose und Lactat) sowie dem Quotienten aus
Lactat und Pyruvat 240 Minuten nach Occlusion der A. cerebri
media. Die Prüfung der statistischen Signifikanz erfolgte
mit dem -t- Test nach STUDENT.

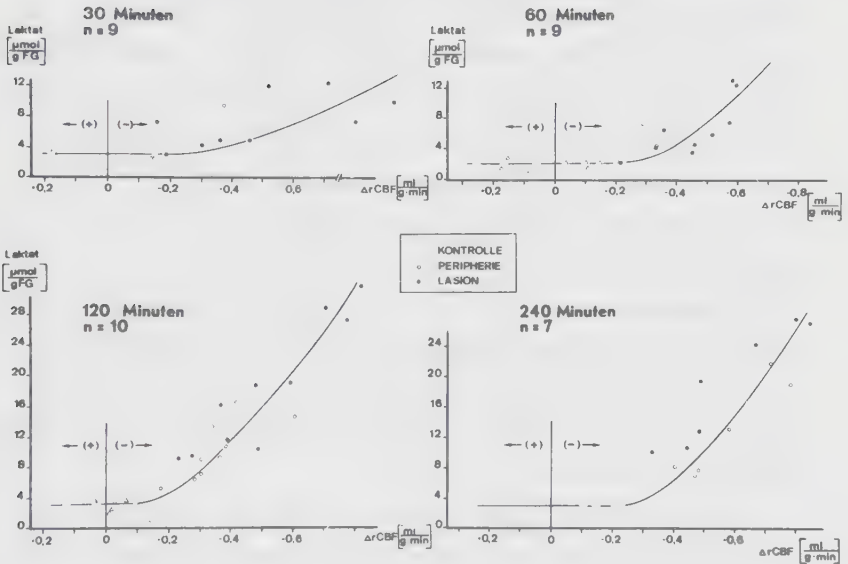


Abb. 7 Die Beziehung zwischen der Lactatkonzentration im Hirngewebe und den Veränderungen des rCBF 30, 60, 120 und 240 Minuten nach Occlusion der A. cerebri media. ΔrCBF bedeutet Differenz der rCBF-Werte vor und nach der Occlusion.

60, 120 und 240 Minuten nach Occlusion hatten alle beschriebenen Veränderungen im Infarktbereich progredient zugenommen (Abb. 5, 6). Erwähnenswert ist jedoch die Tatsache, daß bei einer Erniedrigung des regionalen Flows um etwa 60 % über diesen Arealen Phosphocreatin, ATP und ECP sehr stark abgefallen und der Lactat/Pyruvat-Quotient von 15 auf 70 % angestiegen waren (siehe Diskussion). Im Gegensatz zu den Veränderungen im Infarktbereich, die sehr einheitlich waren und qualitativ den Erwartungen entsprachen,

war das Verhalten der peripheren Randzone unmittelbar nach der Occlusion sehr uneinheitlich. Die Mittelwerte zeigten bereits nach 30 Minuten eine Abnahme an Phosphocreatin, eine Zunahme von AMP sowie eine Zunahme des Lactat-Gehaltes. Da ATP und das ECP fast unverändert geblieben waren, darf angenommen werden, daß die genannten Veränderungen Folge der anlaufenden intrazellulären Acidose waren. Nach 2-stündiger Occlusion der A. cerebri media waren als Ausdruck einer erhöhten anaeroben Glycolyserate die Glucose- und Glycogen-Konzentration stark reduziert, und die Lactat-Konzentration bzw. der Lactat/Pyruvat-Quotient hatten jetzt deutlich zugenommen. Erstmals nach 240 Minuten Occlusion war eine Abnahme der ATP-Konzentration bzw. des ECP zu verzeichnen (Tab. 7).

Im Gegensatz zu den besprochenen Mittelwerten zeigten die individuellen Werte der peripheren Randzone gegenüber ihren jeweiligen Kontrollwerten zum Teil eine wesentlich günstigere Stoffwechselsituation. So wurden z.B. nach 1 Stunde in 6 von 9 Versuchen ein um 18 % erhöhter ATP-Gehalt, bei 2 von 9 Fällen ein um 11 % erhöhter PCr-Gehalt und bei 4 von 9 Versuchen ein um 21 % erniedrigter Lactatgehalt bzw. um 18 % erniedrigter Lactat/Pyruvat-Quotient gefunden. Dies muß im Zusammenhang mit der Durchblutung dieser Areale zum jeweiligen Zeitpunkt gesehen werden. Dieser Zusammenhang ist in der Abb. 7 dargestellt. Es ist zu erkennen, daß nach 30 und 60 Minuten über einigen Arealen der peripheren Randzone eine deutliche Mehrdurchblutung (Hyperaemie) bzw. ein mäßig erniedrigter Lactatgehalt vorliegt. Mit Abnahme der Durchblutung in den peripheren Randgebieten nach 120 und verstärkt nach 240 Minuten war jetzt auch eine Zunahme des Lactatgehaltes im Gewebe zu verzeichnen.

Tab.3 Veränderungen der regionalen Metabolitkonzentrationen
in der Hirnrinde nach 30 Minuten Ischämie

n = 9	KONTROLLSEITE	PERIPHERIE	LÄSION
PCr	4,146 ±0,13	3,493** ±0,28	2,986*** ±0,23
ATP	2,805 ±0,20	2,638 ±0,29	2,177** ±0,11
ADP	0,222 ±0,04	0,289 ±0,05	0,270 ±0,04
AMP	0,048 ±0,003	0,085** ±0,02	0,077*** ±0,008
ATP/ADP	13,076 ±2,57	11,231 ±2,32	9,689 ±1,53
Σ ATP, ADP, AMP	3,075 ±0,22	3,003 ±0,90	2,523** ±0,12
Glucose	5,231 ±0,52	4,342 ±0,39	4,113 ±0,46
Glykogen	3,393 ±0,18	3,037 ±0,16	2,456*** ±0,20
Lactat	2,530 ±0,25	5,505*** ±0,89	7,341*** ±1,16
Pyruvat	0,176 ±0,01	0,241*** ±0,01	0,237*** ±0,01
Lactat/Pyruvat	14,193 ±0,47	21,90*** ±2,61	29,934*** ±3,61

Angegeben sind $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$. Alle Werte sind in $\mu\text{mol/g FG}$ angegeben.
Die statistische Prüfung wurde mit dem Student -t- Test durchgeführt. Statistische Signifikanz bedeutet Vergleich zur Kontrollseite. ***= p 0.005 - 0.001, **= p 0.02 - 0.01, *= p 0.05

Tab. 4 Veränderungen der regionalen Metabolitkonzentrationen
in der Hirnrinde nach 60 Minuten Ischämie

n = 9	KONTROLLSEITE	PERIPHERIE	LÄSION
PCr	3,895 ±0,28	3,472 ±0,31	2,846*** ±0,18
ATP	2,851 ±0,17	2,865 ±0,21	2,205*** ±0,08
ADP	0,326 ±0,04	0,471** ±0,06	0,325 ±0,03
AMP	0,057 ±0,01	0,074 ±0,02	0,114*** ±0,01
ATP/ADP	10,585 ±1,85	6,944* ±1,11	6,258** ±0,87
Σ ATP, ADP, AMP	3,234 ±0,16	3,411 ±0,20	2,643*** ±0,09
Glucose	5,278 ±0,21	4,888 ±0,27	4,856 ±0,40
Glykogen	3,568 ±0,19	2,903* ±0,26	2,616*** ±0,19
Lactat	2,117 ±0,18	3,977* ±0,93	6,844*** ±1,25
Pyruvat	0,131 ±0,01	0,181* ±0,02	0,193** ±0,02
Lactat/Pyruvat	16,647 ±1,18	20,796 ±3,40	33,967*** ±3,46

Angegeben sind $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$. Alle Werte sind in $\mu\text{mol/g FG}$ angegeben.
Die statistische Prüfung wurde mit dem Student -t- Test durchgeführt. Statistische Signifikanz bedeutet Vergleich zur Kontrollseite. ***= p 0.005 - 0.001, **= p 0.02 - 0.01, *= p 0.05

Tab. 5 Veränderungen der regionalen Metabolitkonzentrationen
in der Hirnrinde nach 120 Minuten Ischämie

n = 10	KONTROLLSEITE	PERIPHERIE	LÄSION
PCr	3,339 ±0,20	2,552** ±0,13	1,313*** ±0,22
ATP	2,765 ±0,10	2,578 ±0,25	1,631*** ±0,17
ADP	0,430 ±0,06	0,427 ±0,06	0,435 ±0,04
AMP	0,085 ±0,02	0,109 ±0,03	0,121 ±0,02
ATP/ADP	7,882 ±1,27	6,568 ±0,60	4,152** ±0,72
Σ ATP, ADP, AMP	3,279 ±0,10	3,138 ±0,33	2,206*** ±0,17
Glucose	5,879 ±0,41	4,897* ±0,37	4,131*** ±0,32
Glykogen	3,274 ±0,12	2,541*** ±0,21	1,548*** ±0,18
Lactat	2,960 ±0,30	9,995*** ±1,18	18,164*** ±2,67
Pyruvat	0,204 ±0,02	0,247 ±0,02	0,317** ±0,037
Lactat/Pyruvat	14,709 ±0,94	41,629*** ±4,75	56,541*** ±4,26

Angegeben sind $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$. Alle Werte sind in $\mu\text{mol/g FG}$ angegeben.
Die statistische Prüfung wurde mit dem Student -t- Test durchgeführt.
Statistische Signifikanz bedeutet Vergleich zur Kontrollseite. ***= p 0.005 - 0.001, **= p 0.02 - 0.01, *= p 0.05

Tab. 6 Veränderungen der regionalen Metabolitkonzentrationen
in der Hirnrinde nach 240 Minuten Ischämie

n = 7	KONTROLLSEITE	PERIPHERIE	LÄSION
PCr	3,337 ±0,31	1,404*** ±0,20	0,927*** ±0,15
ATP	2,548 ±0,25	1,663*** ±0,17	1,407*** ±0,264
ADP	0,342 ±0,05	0,434 ±0,04	0,357 ±0,07
AMP	0,105 ±0,008	0,122 ±0,02	0,121 ±0,03
ATP/ADP	8,453 ±1,63	4,164** ±0,73	4,945* ±1,16
Σ ATP, ADP, AMP	2,995 ±0,23	2,218** ±0,16	1,885** ±0,32
Glucose	4,949 ±0,26	4,408 ±0,34	3,796** ±0,42
Glykogen	3,482 ±0,17	1,599*** ±0,13	1,250*** ±0,15
Lactat	3,142 ±0,22	14,530*** ±2,76	18,917*** ±2,90
Pyruvat	0,211 ±0,02	0,209 ±0,05	0,263 ±0,03
Lactat/Pyruvat	15,282 ±1,12	67,497*** ±8,525	70,297*** ±5,91

Anggegeben sind $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$. Alle Werte sind in $\mu\text{mol/g}$ FG. angegeben.
Die statistische Prüfung wurde mit dem Student -t- Test durchge-
führt. Statistische Signifikanz bedeutet Vergleich zur Kontroll-
seite.***p 0.005 - 0.001, **= p 0.02 - 0.01, * = p 0.05

Tab.7

Veränderungen des ECP-s bei der Occlusion der A.cerebri media

	30 Minuten n=9	60 Minuten n=9	120 Minuten n=10	240 Minuten n=7	N n=6
KONTROLL- SEITE	0,94868 +0,00422 _	0,93099 +0,0101 _	0,91024 +0,01030 _	0,90445 +0,00983 _	0,95567 +0,00393 _
PERI- PHERIE	0,92391 +0,0122 _	0,90649 +0,0102 _	0,89769 +0,00787 _	0,84124* +0,0227 _	
LÄSION	0,91604** +0,00993 _	0,8953** +0,000684** _	0,83189*** +0,0133 _	0,82816** +0,0232 _	

Angegeben sind $\bar{x} + s_{\bar{x}}$. Die statistische Prüfung erfolgte mit Hilfe des Student -t- testes.

ECP wurde nach folgender Formel berechnet (Siesjö, Atkinsen): $ECP = \frac{ATP + 0,5 ADP}{ATP + ADP + AMP}$

Statistische Signifikanz bedeutet Vergleich zur jeweiligen Kontrollseite.

n = Anzahl der Tiere, N = Scheinversuche

*** = p 0.005 - 0.001

** = p 0.02 - 0.01

* = p 0.05

Tab. 8

Regionaler Metabolismus, Wassergehalt und Durchblutung beim
2-stündigen Schein-Versuch (ohne Occlusion der A. cerebri media)

Anzahl der Tiere	PCr	ATP	ADP	AMP	ATP/ADP	Σ ATP,ADP AMP	Glykogen
6	5,46 $\pm 0,25$	2,89 $\pm 0,08$	0,23 $\pm 0,01$	0,027 $\pm 0,005$	13,05 $\pm 1,06$	3,15 $\pm 0,07$	3,32 $\pm 0,25$

Glucose	Lactat	Pyruvat	Lact./Pyr.	H ₂ O		r CBF	
				RINDE	MARK	Initial- werte	Werte nach 2 Stunden
5,77 $\pm 0,49$	1,27 $\pm 0,05$	0,09 $\pm 0,004$	13,01 $\pm 0,76$	79,58 $\pm 0,13$	69,82 $\pm 0,39$	1,078 $\pm 0,086$	1,051 $\pm 0,050$

Angegeben sind $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$.

4. Arterieller Mitteldruck, pH und PCO_2 im arteriellen Blut vor und nach Occlusion der A. cerebri media

In Tab. 9 sind die genannten Veränderungen vor Occlusion der A. cerebri media und am Versuchsende, d.h. zum Zeitpunkt der Bestimmung der Durchblutung nach 30, 60, 120 und 240 Minuten, dargestellt. Es ist zu ersehen, daß der arterielle Mitteldruck mit zunehmender Versuchsdauer abfiel. Die Ausgangswerte des PaCO_2 in den einzelnen Versuchsgruppen unterschieden sich nicht und diese Ausgangswerte wiederum nicht von den Werten am Ende des Versuches. Ebenfalls unterschieden sich die arteriellen pH-Werte weder in den einzelnen Versuchsgruppen noch zwischen Versuchsbeginn und Versuchsende. In Tab. 11 sind die entsprechenden Werte der Scheinversuche dargestellt. Sie unterschieden sich nicht wesentlich von den Werten vor Occlusion der A. cerebri media.

5. Veränderungen des pH, der Lactatkonzentration sowie des Lactat/Pyruvat-Quotienten im Liquor nach Occlusion der A. cerebri media

In Tab. 10 sind die genannten Größen vor Occlusion der A. cerebri media und am Ende des Versuches zum Zeitpunkt der Durchblutungsmessung nach 30, 60, 120 und 240 Minuten dargestellt. Die Werte aus dem Liquor wurden zum gleichen Zeitpunkt wie die entsprechenden Werte im Blut bestimmt. Übereinstimmend mit der Literatur lag in allen Versuchen vor Occlusion der A. cerebri media der Liquor-pH tiefer als im Blut. Mit zunehmender Zeitdauer nach Occlusion der A. cerebri media schien der Liquor-pH etwas abzusinken, d.h. es schien sich eine leichte Acidose im

Liquor zu entwickeln, obwohl der entsprechende Wert im Blut vollkommen unverändert geblieben war. Dies dürfte vermutlich auf die Erhöhung der Lactatkonzentration im Liquor mit zunehmender Dauer nach Occlusion der A. cerebri media zurückgeführt werden. Bereits 30 Minuten nach der Occlusion war die Lactatkonzentration mäßig erhöht; dies ließ sich signifikant jedoch erst nach 120 und 240 Minuten nachweisen. Entsprechend war der Lactat/Pyruvat-Quotient im Liquor, der vor der Occlusion bei etwa 9 lag, 60, 120 und 240 Minuten nach Occlusion progressiv angestiegen. Es soll hervorgehoben werden, daß dies gleichzeitig mit den entsprechenden Veränderungen im Gehirn, d.h. im Infarkt-bereich ablief.

Bei den Scheinversuchen (Tab. 11), die mit der 120-Minuten-Occlusionsgruppe verglichen werden können, veränderten sich die genannten Größen im Liquor nicht wesentlich, was als zusätzlicher Hinweis für den Zusammenhang mit der Occlusion gewertet werden darf.

Tab. 9

Mittlerer arterieller Blutdruck, pCO_2 und pH im arteriellen Blut
bei Occlusion der A. cerebri media

D A U E R D E R O C C L U S I O N

	30 Minuten n=9 vor Versuchs- Occlusion Ende	60 Minuten n=9 vor Versuchs- Occlusion Ende	120 Minuten n=10 vor Versuchs- Occlusion Ende	240 Minuten n=7 vor Versuchs- Occlusion Ende
pH	7,46 $\pm 0,006$	7,46 $\pm 0,005$	7,45 $\pm 0,008$	7,45 $\pm 0,008$
pCO_2	29,94 $\pm 0,11$	29,81 $\pm 0,44$	29,92 $\pm 0,33$	29,16 $\pm 0,58$
MABP	138,33 $\pm 3,82$	136,33 $\pm 3,88$	132,50 $\pm 3,96$	143,14 $\pm 3,69$
			121,20 $\pm 4,08$	120,00 $\pm 3,84$

Angegeben sind $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$. MABP und pCO_2 sind in mm Hg angegeben.

Tab. 10

pH, Lactatkonzentration und Lactat/Pyruvat-Quotient
bei Occlusion der A. cerebri media

D A U E R D E R O C C L U S I O N

	30 Minuten n=9		60 Minuten n=9		120 Minuten n=10		240 Minuten n=7	
	Vor Occlusion	Versuchs- Ende	Vor Occlusion	Versuchs- Ende	Vor Occlusion	Versuchs- Ende	Vor Occlusion	Versuchs- Ende
pH	7,41 ±0,02	7,41 ±0,02	7,40 ±0,02	7,39 ±0,02	7,42 ±0,007	7,36*** ±0,01	7,40 ±0,01	7,37 ±0,02
LACTAT	1,54 ±0,11	1,72 ±0,15	1,45 ±0,08	1,71 ±0,09	1,73 ±0,06	2,62*** ±0,19	1,61 ±0,09	3,99*** ±0,38
Lac/Pyv	9,04 ±0,69	10,70 ±0,72	9,37 ±0,58	11,86 ±0,69	8,79 ±0,31	15,16*** ±9,54	8,93 ±0,53	17,63*** ±0,95

Angegeben sind $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$. Lactat ist in $\mu\text{mol/g FG}$ ausgedrückt.

Statistische Signifikanz bedeutet Vergleich mit den Werten vor der Occlusion.

*** = p 0.005 - 0.001

* = p 0.05

Tab. 11

Mittlerer arterieller Blutdruck, pCO_2 und pH im arteriellen Blut;
 pH, Lactat und Lactat/Pyruvat-Quotient im Liquor beim Schein-Versuch
 (ohne Occlusion der A. cerebri media)

	BLUT		LIQUOR	
	Initial- werte	Werte nach 2 Stunden	Initial- werte	Werte nach 2 Stunden
pH	7,45 $\pm 0,009$	7,46 $\pm 0,006$	7,42 $\pm 0,01$	7,418 $\pm 0,003$
pCO_2	30,86 $\pm 0,29$	31,03 $\pm 0,33$	1,36 $\pm 0,10$	1,39 $\pm 0,09$
MABP	144,67 $\pm 4,89$	143,33 $\pm 5,85$	7,22 $\pm 0,38$	7,36 $\pm 0,61$
				Lac./Pyr.

Angegeben sind $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$. MABP und pCO_2 sind in mm Hg, Lactat in $\mu\text{mol/g}$ FG angegeben.
 Anzahl der Tiere = 6.

D I S K U S S I O N

Im Rahmen der neurologischen Erkrankungen nimmt der Hirninfarkt aufgrund seiner Häufigkeit eine bedeutende Stellung ein. Aus vielen klinischen und tierexperimentellen Untersuchungen ist bekannt, daß eine Behandlung den zentralen Infarktbezirk selbst kaum beeinflussen kann. Möglichkeiten dazu eröffnen sich lediglich für die periphere Randzone des Infarktgebietes. Die periphere Randzone stellt das Gebiet der transitorischen regionalen Veränderungen der Zirkulation, des Metabolismus usw. dar, deren Besonderheiten im Einzelnen bisher nur teilweise bekannt sind. Da im ganzen pathophysiologischen Geschehen des Hirninfarktes nur dieses Gebiet einer möglichen Therapie zugänglich ist, muß sich auch das Interesse einer Untersuchung hierauf konzentrieren. Im Rahmen einer langfristigen Studie über die Entwicklung und die Therapie des Hirninfarktes sollte deshalb zunächst der zeitliche Ablauf der Veränderungen nach der Occlusion einer A. cerebri media untersucht werden. In der vorliegenden Arbeit wurden deshalb die folgenden Parameter untersucht:

1. Die Veränderungen der regionalen Hirndurchblutung
2. Die Entwicklung des regionalen Ödems
3. Die Veränderungen des regionalen cerebralen Metabolismus

Es wurde dabei von der Vorstellung ausgegangen, daß sich gewisse Gesetzmäßigkeiten zwischen den Veränderungen der lokalen Durchblutung, des lokalen Metabolismus sowie der Entwicklung des lokalen Ödems im ischämischen Fokus und an dessen Peripherie ableiten ließen.

1. Regionale Hirndurchblutung nach Occlusion der A. cerebri media

Unter normalen Bedingungen wird die Hirndurchblutung bei Änderung des arteriellen Blutdruckes über die sog. Autoregulation über einen weiten Druckbereich konstant gehalten. Nach neueren Untersuchungen nimmt die cerebrale Durchblutung erst im Druckbereich zwischen 40-60 mm Hg (mittlerer arterieller Blutdruck) deutlich ab (41). Darüberhinaus paßt sich die cerebrale Durchblutung über ihrer Abhängigkeit von der extrazellulären H^+ -Konzentration im Gehirn jeder Veränderung des Funktionszustandes des Gehirns eng an. Eine Abnahme des pH in der extrazellulären Flüssigkeit des Gehirns dilatiert die Gefäße und erhöht die Durchblutung; eine Erhöhung des pH reduziert die Durchblutung (4, 34).

Nach der Occlusion der A. cerebri media war in den vorliegenden Versuchen die Durchblutung im Zentrum der Läsion nach 30 Minuten von 1,1 auf 0,6 ml/g. min abgefallen. Dieser Wert war auch 60 Minuten nach der Occlusion nicht weiter verändert während im weiteren Verlauf, 120 und 240 Minuten nach der Occlusion, ein progressiver und langsamer Abfall der Hirndurchblutung auf 0,52 bzw. 0,42 ml/g. min zu registrieren war. Diese sofortige Verminderung des rCBF im Bereich der Läsion war unter normo-capnischen Bedingungen verständlich. Distal der Occlusion mußte sich zwangsläufig eine Erniedrigung des Perfusionsvolumens, vor allem jedoch des Perfusionsdruckes ergeben, wobei allerdings auffällig war, daß der Abfall der Durchblutung anfänglich nur ca. 45 % betrug. Die kollaterale Durchblutung über anastomosierende Gefäße mußte also zu diesem Zeitpunkt eine erhebliche Rolle spielen. Distal der Occlusion fand sich ein sofortiger Abfall des Perfusionsdruckes, welcher über selbstregulierende Mechanismen eine Vasodilatation der zuführenden Kollateralen des ischämischen Areals auslöste. Dies konnte experimentell durch MEYER, FANG und DENNY-BROWN (18) und neuerdings von WALTZ und Mitarbeiter (36) durch direkte Beobachtungen der Hirnrinde

nach einem experimentellen Infarkt nachgewiesen werden. Diese Vasodilatation wird vermutlich durch mehrere Faktoren ausgelöst. Der starke Abfall des Gewebs- pO_2 (27), die Erhöhung des Gewebs- CO_2 -Druckes sowie eine lokale Lactacidose (16) sind dabei vermutlich anteilig beteiligt.

Es wird vermutet, daß diese über mehrere Faktoren ausgelöste Vasodilatation in dem infarzierten Areal und vermutlich auch dem Randgebiet zu einer Vasoparalyse mit einem Tonusverlust der Arteriolen führte. Damit entstand eine druckpassive lokale Durchblutung, und jede Änderung des Blutdruckes übertrug sich passiv über die kollateralen Gefäße auf die Durchblutung des Infarktgebietes. Es wird daher verständlich, daß Änderungen im systemischen Blutdruck eine ganz erhebliche Rolle spielen, worauf WALTZ et al. mehrfach hingewiesen haben (33, 35, 36).

Die hier angewandte Technik erlaubte die Messung der Hirndurchblutung lediglich in einer maximalen Tiefe von 0,5 cm. Es wäre deshalb von beträchtlichem Interesse zu erfahren, wie sich die Durchblutung in tieferen Hirnregionen verhält. Dies wurde sowohl mit der $^{133}\text{Xenon}$ -Clearance (40) als auch durch eine autoradiographische Technik (39) überprüft. Letztere Autoren zeigten, daß die Durchblutung auch in den tieferen Regionen der weissen Substanz um einen ähnlichen Betrag abfällt wie in der Cortex.

Es stellt sich die Frage nach der Ursache der Durchblutungsabnahme im Infarktkern nach 120 und 240 Minuten. Nach den bisherigen Ausführungen liest es nahe, die Gründe in Veränderungen der Durchblutung der Randzone zu sehen. 30 und 60 Minuten nach der Occlusion war die mittlere lokale Durchblutung dieser Randzone gegenüber dem Kontrollareal der kontralateralen Hemisphäre nicht verändert. 10 von 18 Tieren zeigten eine leichte Durch-

blutungsabnahme, die restlichen 8 Tiere eine deutliche Durchblutungszunahme gegenüber den Initialwerten des gleichen Areals vor der Occlusion. Das bedeutet, daß immerhin bei 40 % aller Tiere eine Hyperaemie bzw. eine sogenannte "luxury perfusion" (16) in dieser Randzone vorgefunden wurde. Ob diese "luxury perfusion" in der Peripherie als Folge einer lokalen extrazellulären Lactacidose, die auch in diesen Versuchen 30 und 60 Minuten nach der Occlusion in der Peripherie vorlag, angesehen werden darf, ist noch nicht endgültig geklärt. Die Ursache dieser Vasodilatation ist zweifellos eine der interessantesten Fakten im Rahmen der Pathophysiologie des Hirninfarktes.

Eine hyperaemische Zone um einen Hirninfarkt wurde in den frühen Phasen auch bei Patienten von HØEDT-RASMUSSEN et al. (12, 21) beobachtet. Ähnliche Befunde wurden von FIESCHI et al. erhoben (5). In den früheren Phasen nach einem Infarkt zeigte sich bei den Patienten ein ischämischer Kern, umgeben von einer hyperaemischen Zone mit früher Füllung von Venen bzw. eines Kontrast-Flush im Angiogramm.

120 Minuten und noch ausgeprägter 240 Minuten nach der Occlusion verschwand jetzt diese Hyperaemie in der Randzone bei den Versuchstieren und wich einer zunehmenden Durchblutungsabnahme, die sich der Durchblutung der Läsion selbst näherte. Vermutlich hatte das sich ausbreitende Ödem, das zu diesem Zeitpunkt auch zu einem deutlichen Ausmaß die Peripherie betraf, zu dieser Durchblutungsminde- rung beigetragen. Die Zunahme des Wassergehaltes betrug in der Peripherie nach 240 Minuten 0,8 % in der Cortex und 1,9 % in der weissen Substanz; im Zentrum 1,4 % bzw. 3,6 %. Auch SUNDT und WALTZ (33) glauben, daß nach etwa 2 Stunden das Ödem nachweisbar wird und für die Ausbreitung und Vergrößerung der ischämischen Zone im Kerngebiet verantwortlich wird.

Diese Analyse der frühen Veränderung der regionalen Hirndurchblutung weist bereits darauf hin, daß neben der occlusionsbedingten Durchblutungsabnahme die Entwicklung des lokalen Ödems bzw. der lokalen Lactacidose (und möglicherweise noch anderer, unbekannter Faktoren) einen zusätzlichen Einfluß auf die Durchblutung des Infarktgebietes und auch der Randzone ausübten. Deshalb waren die in den späten Phasen des Infarktes beobachteten Vorgänge multifaktoriell bedingt. Dem frühen Ödem kommt demnach eine stärkere Bedeutung zu als bisher angenommen wurde. Im Folgenden sollen zunächst die Metabolitveränderungen und dann die Entwicklung dieses Ödems besprochen werden.

2. Regionaler Metabolismus nach Occlusion der A. cerebri media

Es ist bekannt, daß nach einer akuten Ischämie ein akuter Zusammenbruch der zellulären Energievorräte in der aufgezählten Reihenfolge nachweisbar wird: Phosphocreatin, Glucose, ATP und Glycogen. Gleichzeitig wird über die erhöhte anaerobe Glycolyse, Lactat akkumuliert bzw. der Lactat/Pyruvat-Quotient steigt an. Bei einer partiellen Ischämie, d.h. einer Reduzierung der Zirkulation wurden ähnliche Veränderungen, jedoch abhängig von den Ausmaßen der partiellen Ischämie gefunden (REULEN et al. (23)). Bei einer l o k a l e n Ischämie, die nach den vorliegenden Untersuchungen anfänglich nur eine relative Ischämie darstellte, waren deshalb Veränderungen zu erwarten, die eher dem Typ der relativen Ischämie nahekommen.

Häufig wurde versucht, den cerebralen Metabolismus anhand der Sauerstoffversorgung und des Kohlenhydratstoffwechsels zu analysieren. Dies ist jedoch nur bei globaler Betrachtung des Gehirns exakt möglich. Bei fokalen Störungen läßt sich eine solche Analyse nur approximativ durchführen. Das Sauerstoffangebot im Gewebe läßt sich mit der folgenden Formel ausdrücken:

$$O_2\text{-Angebot} = \frac{CBF \times \text{arterielles Vol.}\% O_2}{100}$$

wobei in den vorliegenden Experimenten der arterielle Sauerstoffgehalt wegen der gleichmäßigen Sättigung über den gesamten Versuch in allen Arealen konstant angenommen werden darf. Unter Verwendung eines festen Wertes von 18 cm^3 betrug das Sauerstoffangebot vor der Läsion $0,195 \text{ ml/g.min}$ und nach der Occlusion der A. cerebri media war das Sauerstoffangebot im Läsionsgebiet auf $0,075 \text{ ml/g.min}$ nach 30 Minuten bzw. auf $0,093$, $0,015$ und $0,011 \text{ ml/g.min}$ nach 1, 2 und 4 Stunden abgefallen.

Entsprechend fand sich im Läsionsbereich ein deutlicher Abbau der energiereichen Nucleotide bei gleichzeitiger Ansammlung der niederen Phosphatstufen. Bereits 30 Minuten nach der Occlusion war eine deutliche signifikante Abnahme des Phosphocreatins, des ATP sowie eine signifikante Zunahme des AMP nachzuweisen. Übereinstimmend mit den Ergebnissen der Durchblutung waren diese Werte nach 60 Minuten nicht wesentlich verändert und zeigten eine deutlich progressive weitere Abnahme nach 120 und 240 Minuten. Ähnlich fielen auch Glucose und Glycogen im Infarktbereich ab.

In der Peripherie waren anfangs Phosphocreatin und ATP mäßig erniedrigt, AMP und ADP waren leicht, zum Teil jedoch nicht signifikant erhöht. Erst nach 120 Minuten fielen zunächst Phosphocreatin, später auch ATP, der ATP/ADP-Quotient sowie die Summe aus ATP, ADP und AMP signifikant ab. Deutliche Veränderungen fanden sich in der Peripherie allerdings bereits nach 30 Minuten im Lactatgehalt.

Bei der Beurteilung dieser Befunde müssen 2 Faktoren in Betracht gezogen werden, die im Folgenden diskutiert werden. Neuere Untersuchungen haben darauf hingewiesen, daß die Phosphocreatin- und Lactat-Konzentrationen ebenso wie der Lactat/Pyruvat-Quotient durch Veränderungen des intrazellulären pH beeinflußt werden können, auch wenn eine Hypoxie fehlt (17, 28). Diese Autoren empfehlen deshalb, die genannten Parameter bei der Beurteilung einer

Gewebshypoxie nicht ausschließlich zu berücksichtigen. Ein besserer Parameter zur Beurteilung einer Gewebshypoxie stellt das sogenannte Energy Charge Potential (ECP) des Adeninnucleotid-Pools dar (1).

$$\text{ECP} = \frac{\text{ATP} + 0,5 \text{ ADP}}{\text{ATP} + \text{ADP} + \text{AMP}}$$

Unter Normalbedingungen ist das ECP äußerst konstant und bei einer Hypoxie korrelieren die Veränderungen im ECP sehr eng mit denen des ATP und AMP.

Der intrazelluläre Lactat/Pyruvat-Quotient verläuft nach WILLIAMSON et al. (37) in etwa parallel dem Redox-Zustand des intrazellulären NADH/NAD⁺-Systems entsprechend der Formel

$$\frac{\text{NADH}}{\text{NAD}^+} = \frac{(\text{Lactat})}{(\text{Pyruvat})} \times \frac{1,11 \times 10^{-11}}{(\text{H}^+)_i}$$

wobei (H⁺)_i der negative Antilogarithmus von pH_i und 1,11 x 10⁻¹¹ die Aquilibriumkonstante dieser Gleichung darstellt (8). Demnach vermag der Lactat/Pyruvat-Quotient eine wichtige Information über das Vorliegen einer intrazellulären Hypoxie zu liefern, sofern die intrazelluläre H⁺-Ionenkonzentration bekannt ist.

In einem homogenen System ist

$$(\text{H}^+) = \frac{\text{pCO}_2 \times \text{S} \times \text{K}'}{(\text{HCO}_3^-)}$$

wobei S die Löslichkeit durch CO₂ in m mol/kg/mm Hg und K' die Ionisationskonstante der Kohlensäure darstellt (8, 29, 37).

Wenn also der pCO₂ sich (wie unter den vorliegenden Versuchen) nicht verändert, so wird die intrazelluläre H⁺-Ionenkonzentration im wesentlichen von den Veränderungen der Milchsäurekonzentration bestimmt, wie KAASIK und Mitarbeiter nachgewiesen haben (14).

Eine Erhöhung des Lactat/Pyruvat-Quotienten wird also unter den vorliegenden Bedingungen auf eine unzureichende Versorgung des Ödemgewebes mit Sauerstoff hinweisen.

Nach den vorliegenden Untersuchungen war das ECP im Läsionsgebiet bereits nach 30 Minuten signifikant abgefallen, und der Abfall verstärkte sich mit zunehmender Occlusionszeit. Der Lactat/Pyruvat-Quotient war ebenfalls nach 30 Minuten bereits signifikant erhöht und stieg mit fortlaufender Occlusionsdauer noch weiter an. Im Gegensatz dazu traten die ersten Veränderungen des ECP in der Peripherie erst zwischen der 120. und 240. Minute, die ersten Veränderungen des Lactat/Pyruvat-Quotienten jedoch bereits nach 30 Minuten auf. Damit läßt sich zusammenfassend aussagen, daß im Läsionsbezirk sofort nach der Occlusion der A. cerebri media ein schwerer Sauerstoffmangel entstand, der in der Folgezeit weiter zunahm im Randbezirk, in dem die ersten Veränderungen im Lactat/Pyruvat-Quotienten nach 30 Minuten nachweisbar waren, wurde ein deutlicher Sauerstoffmangel erst etwa nach 120 Minuten registriert.

Die Gewebsentnahme in den vorliegenden Untersuchungen wurden aus Arealen durchgeführt, über denen vorher die Durchblutung gemessen worden war. Deswegen ist ein unmittelbarer Vergleich der Durchblutung sowie der Metabolitveränderung in den einzelnen Arealen erlaubt. Zunächst fällt auf, daß im Infarktgebiet bei einer Durchblutungsabnahme von etwa 40 % bereits deutliche Veränderungen im ECP, ATP, Phosphocreatin, Lactat sowie Lactat/Pyruvat-Quotient nachweisbar waren. Auch im Randgebiet traten diese signifikanten Veränderungen bei einer Abnahme der Durchblutung zwischen 30 und 40 %, d.h. zwischen der 120. und 240. Minute auf. Von FREI und REULEN (6) wurden ähnliche Metabolitveränderungen bei einer Durchblutungsabnahme von etwa 40 % beim Ödem nach einer

lokalen Kälteläsion beobachtet. Diese Befunde stehen im Gegensatz zu früheren Untersuchungen von REULEN und FREI (23) sowie SIESJÖ und ZWETNOW (30, 41), welche bei einer hämorrhagischen Hypotension bis auf 35 mm Hg und einer entsprechenden Durchblutungsabnahme von etwa 50 - 60 % (26) noch keine entsprechenden Metabolitveränderungen gefunden haben. Offenbar liegen nach der Occlusion einer A. cerebri media sowie bei dem Ödem nach einer Kälteläsion andere Gegebenheiten für die Sauerstoffversorgung des Hirngewebes vor als bei den Bedingungen nach einer hypovolämischen Hypotension. Als Ursache möchten wir annehmen, daß bei den beiden erstgenannten Zuständen einerseits das Ödem und andererseits die acidotisch bedingte Vasodilatation das Hirngewebe zu einer uneinheitlichen Kapillarpertfusion disponiert. Dazu kommt, daß bei der Occlusion einer A. cerebri media die Durchblutung über die vasodilatierten Kollateralen vermutlich sehr uneinheitlich geschieht, so daß einzelne Kapillaraareale aus der Perfusion ausfallen und hier Mikroischämien auftreten. Bei einer hämorrhagischen Hypotension hingegen erweitern sich über die Autoregulation die Gefäße gleichmäßig. Es kann deshalb vermutet werden, daß beim Ödem, speziell aber im Zentrum des von der A. cerebri media versorgten Gebietes, nicht perfundierte Gewebsteile vorhanden sind, die sich jedoch quantitativ mit der hier benutzten Methode der Durchblutungsmessung nicht erfassen lassen, da nur eine Summation eines Gewebfeldes gemessen werden kann. Mit dieser Vorstellung wird auch verständlich, warum solche Gebiete viel stärker auf einen Sauerstoffmangel empfindlich werden und möglicherweise früher mit einem Ödem reagieren als zum Beispiel nach einer reinen Hypoxie bzw. einer reinen Asphyxie, bei welchen bisher kein Ödem beobachtet werden konnte (19).

In einigen Versuchen wurde in der Peripherie zusätzlich ein erhöhter Stoffwechsel, sozusagen ein "luxury metabolic syndrom" im Vergleich mit den Werten der als Kontrolle dienenden kontralateralen Hemisphäre beobachtet. So wurden 1 Stunde nach der Occlusion die Werte von ATP in 5 Versuchen im Durchschnitt um 20,53 % höher, die Summe ATP, ADP, AMP bei 6 Versuchen durchschnittlich um 18 % höher, PCr bei 2 Fällen um ca. 11 % höher, der Lactatgehalt in 4 Versuchen um 21 % niedriger bzw. der Lactat/P_ruvrat-Quotient um 18 % niedriger gefunden. Dieser Befund, d.h. ein besserer Stoffwechselumsatz an der Peripherie einer Ischämie unter den Bedingungen einer Normoventilation ist überraschend und muß als Folge der metabolischen und circulatorischen Adaptation des Gehirns an die entstehende Hypoxie interpretiert werden.

3. Entwicklung des Ödems nach Occlusion der A. cerebri media

Aus der menschlichen Pathologie ist bekannt, daß nach einem Hirninfarkt ein cerebrales Ödem mit einer Volumenzunahme der geschädigten Hirnhemisphäre auftritt (22, 31). Überraschend in den eigenen Versuchen war, daß eine Zunahme des Wassergehaltes in der Läsion sowohl im Mark als auch in der Rinde bereits nach 30 Minuten festzustellen war. Mit zunehmender Dauer der Occlusion nahm das Ödem in der Läsion deutlich zu, wobei die Zunahme des Wassergehaltes nach 240 Minuten in der Rinde 1,35 % und im Mark 3,6 % betrug. In der peripheren Randzone blieb der Wassergehalt bis nach 60 Minuten normal, und erst nach 120 Minuten waren signifikante Veränderungen in Rinde und Mark nachzuweisen. Sie waren jedoch zu diesem Zeitpunkt weniger stark ausgeprägt als in der Läsion selbst.

PLUM, POSNER und ALVORD Jr. (22) nahmen an, daß das Ödem nach einer "hypoxic-ischemia" erst als Folge der im Infarkt nachweisbaren Nekrosen auftreten würde. Neuere Untersuchungen von OLSSON, CROWELL und KLATZO (20) zeigten jedoch, daß die Extravasation von Evans-Blue nach der Occlusion einer A. cerebri media gewöhnlich nicht innerhalb der ersten 12 - 24 Stunden zu beobachten ist, einer Zeit also, zu der bereits ein Ödem vorliegt. Da der Übertritt von Evans-Blue gewöhnlich als Albumin-Farbstoffkomplex erfolgt und den Übertritt von Albumin aus dem Blut in das Gewebe anzeigt, wird dieser Übertritt häufig als Funktionsprüfung der Blut-Hirn-Schranke benutzt. Es ist heute bekannt, daß der Übertritt von Albumin durch die Bluthirnschranke durch die Öffnung sog. "tight junctions", d.h. enge interzelluläre Verbindungen der Endothelzellen geschieht. In Übereinstimmung damit haben HOSSMANN und OLSSON (13) nachgewiesen, daß nach einer cerebralen Ischämie sogar ein Verschuß dieser "tight junctions" zu erwarten ist und ein Übertritt von Albumin bzw. Evans-Blue damit ausgeschlossen wird. Schließlich konnten in einer ebenfalls neueren Arbeit GARCIA et al. (7) mit elektronenmikroskopischen Methoden nachweisen, daß innerhalb der ersten 4 Stunden nach Verschuß einer A. cerebri media bei Katzen weder Separation der endothelialen junctions nach Nekrosen der Endothelzellen zu beobachten waren, sondern vornehmlich eine Schwellung von Astrozytenprozessen bzw. eine Vergrößerung des Extrazellulärspaces in der weißen Substanz. Erst 12 Stunden nach dem MCA-Verschuß kann in einigen Arealen eine beginnende Nekrose der Kapillarwände bzw. Untergang von Neuronen nachgewiesen werden.

Nach diesen Befunden muß also geschlossen werden, daß die erste Entwicklung des Ödems auf einer Verschiebung von Wasser und Elektrolyten aus dem Blut in das Gehirn in Abwesenheit einer Proteinextravasation auftritt (BARTKO et al. (23)). Somit kann die erste Entwicklung des Ödems keine Folge einer Nekrose sein. Es ist anzunehmen, daß die Verschiebung von Natrium und Wasser (in den Intrazellulärraum) Folge einer energiebedingten Störung aktiver Transportvorgänge ist. Die vermutlich später auftretende Nekrose des Endothelzellen kann aber im späteren Verlaufe das bekannte Bild des Proteinaustrittes mit einem vorwiegend extrazellulären Ödem schaffen. Nach der Occlusion einer A. cerebri media müssen also nach diesen und anderen neueren Befunden bei der Entwicklung des Ödems zwei verschiedene Phasen unterschieden werden.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Es sollten die frühen Phasen des Hirninfarktes und die dabei auftretenden Veränderungen der Hirndurchblutung, des Hirnmetabolismus sowie die frühe Entwicklung des Ödems untersucht werden. Der Hirninfarkt wurde durch Occlusion der rechten A. cerebri media bei der Katze ausgelöst. Die Dauer der Occlusion betrug jeweils 30, 60, 120 und 240 Minuten. Die regionale cerebrale Durchblutung (rCBF) wurde mittels der $^{85}\text{Krypton}$ -Clearance Methode jeweils vor und nach Occlusion der A. cerebri media über der kontralateralen Kontrollhemisphäre, dem Zentrum des Infarktes und dessen peripherer Randzone gemessen. Am Versuchsende wurde das Gehirn mit flüssigem Stickstoff in vivo eingefroren. Aus denselben Arealen, über denen vorher die Durchblutung gemessen wurde, wurden Gewebeproben zur Bestimmung des Wassergehaltes, der Konzentrationen der energiereichen Phosphate (PGr, ATP, ADP und AMP), der Metabolite der Glycolyse (Glucose, Lactat und Pyruvat) und des Glycogens entnommen. Im Blut und Liquor wurden Lactat, Pyruvat und Glucose enzymatisch bestimmt. An einer Gruppe von 6 Tieren wurde eine Scheinoperation zur Kontrolle durchgeführt.

Aus den vorliegenden Untersuchungen lassen sich für die Pathophysiologie des Mediaverschlusses bei der Katze folgende Schlüsse ableiten:

Unmittelbar nach der Occlusion kommt es zu einer deutlichen Durchblutungsabnahme, zu einem Abfall des Druckes in dem nachgeordneten Gefäßgebiet und zu einer Durchströmung über Kollateralen der Peripherie. Diese Perfusion über die Kollateralen ist wegen der acidotisch bedingten Vasodilatation abhängig vom Blutdruck und erfaßt im occlusierten Areal nicht alle Mikroareale, so daß

eine ungleiche Kapillarperfusion zustande kommt. Letztere führt vorzeitig zur Ischämie kleiner Gefäßareale und zu den entsprechenden biochemischen Erscheinungen. Da das sich bereits in den frühen Phasen entwickelnde Ödem ohne gleichzeitigen Proteinübertritt und in den Arealen mit der geringsten Durchblutung erfolgt, darf angenommen werden, daß der Flüssigkeitsübertritt aus dem Blut in das Gewebe kein hydrodynamischer Prozeß wie z.B. beim sog. vasogenen Ödem ist (15). Der unterliegende Mechanismus dieser Ödembildung in der frühen Phase ist möglicherweise energieabhängig.

Die anfangs in der peripheren Randzone bestehende Hyperämie und zum Teil auch günstige Stoffwechselsituation macht nach 120 Minuten einer Mangeldurchblutung Platz. Das sich vom Zentrum zur Peripherie ausbreitende Ödem mit Erhöhung des lokalen Gewebedruckes ist für die Verschlechterung der Mikrozirkulation in der Peripherie und damit auch im Zentrum des Infarktes verantwortlich.

Die Untersuchungen zeigen somit, daß das Ausmaß des Infarktes bereits in der frühen Phase durch sekundäre Faktoren (Ödem, Lactacidose) geprägt wird. Eine Therapie muß sich nach diesen Gegebenheiten orientieren.

L I T E R A T U R

1. ATKINSON, D.E.: The energy charge of the adenylate pool as a regulatory parameter. Interaction with feedback modifiers.
Biochemistry 7, 4030 - 4034 (1968)
2. BARTKO, D., H.J. Reulen, H. Koch, K. Schürmann: The time course of hemodynamic and metabolic alternation in brain following a regional brain ischemia.
In preparation.
3. BARTKO, D., H.J. Reulen, H. Koch: Development of early brain edema following occlusion of middle cerebral artery in cats. In preparation.
4. BETZ, E., D. Heuser: Cerebral cortical blood flow during changes of acid-base equilibrium of the brain.
J. appl. Physiol. 23, 726 (1967)
5. FIESCHI, C., A. Agnoli, N. Battistini, M. Nardini, M. Prencipe: Cerebral Vasmotor control and CSFpH in metabolic and respiratory coma. In: Cerebral blood flow.
Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1969
6. FREI, H.J., W. Pöhl, H.J. Reulen, M. Brock, K. Schürmann: Regional energy metabolism, tissue lactate content and rCBF in cold injury edema. In: Brain and Blood Flow; Pitman Medical and Scientific Publishing Co.
London 1971
7. GARCIA, J.H., J.V. Coxe, W.R. Hudgins: Ultrastructure of the microvasculature in experimental cerebral infarction.
Acta neuropathologica (Berl.) 18, 273 - 285 (1971)

8. GRANHOLM, L., B.K. Siesjö: The effects of hypercapnia upon the cerebrospinal fluid lactate, and pyruvate concentrations and upon lactate, pyruvate, ATP, ADP, phosphocreatine and creatine of the cat tissue. *Acta physiol. scand.* 75, 257 - 266 (1969)
9. HADJIDIMOS, A.A., H.J. Reulen, M. Brock, J.P. Deruaz, E. Brost, E. Fischer, M. Samii, K. Schürmann: Peroperative rCBF, local tissue water content and local tissue lactate in brain tumors. In: *Brain and Blood Flow*; Pitman Medical and Scientific Publishing Co. London 1971
10. HASE, U.: Der Extrazelluläre Raum in grauer und weißer Hirnsubstanz und die extra/intrazelluläre Ionenverteilung. Inauguraldisertation, Mainz, 1970
11. HEY, O.: Veränderungen der energiereichen Phosphate im Hirngewebe sowie von Glucose, Lactat und Pyruvat im Hirngewebe, Serum und cisternalem Liquor beim Ödem nach lokaler Kältelassion. Inauguraldisertation, Mainz, 1972
12. HØEDT-RASMUSSEN, K., E. Skinhoj, O. Paulsen: Regional cerebral blood flow in acute apoplexy. The "luxury perfusion syndrom" of the brain tissue. *Arch. Neurol.* (Chicago) 17, 271 - 81 (1967)
13. HOSSMANN, K.A., Y. Olsson: Influence of ischemia on the passage of protein tracers across capillaries in certain blood-brain barrier injuries. *Acta neuropath* (Berl.) 18, 113 - 122 (1971)

14. KAASIK, A.E., L. Nilsson, B.K. Siesjö: The effect of arterial hypotension upon the lactate, pyruvate and bicarbonate concentrations of brain tissue and cisternal CSF, and upon the tissue concentrations of phosphocreatine and adenine nucleotides in anaesthetized rats.
Acta physiol. scand. 78, 448 - 458 (1970)
15. KLATZO, I.: Neuropathological aspects of brain edema.
J. Neuropath. exp. Neurol. 26, 1-14 (1967)
16. LASSEN, A.: The luxury perfusion syndrom and its possible relation to acute metabolic acidosis localize within the brain.
Lancet 2, 1113 (1966)
17. MESSETER, K., B.K. Siesjö: Electrochemical gradients for H^+ and HCO_3^- between blood and CSF during substained acid-base changes. In: Ion homeostasis of the brain. Munksgaard, Copenhagen, pp 190 - 200 (1972)
18. MEYER, J.S., H.C. Fang, D. Denny-Brown: Collarographic studies of cerebral colateral circulation.
Arch. Neurol. Psychiatr. 72, 296 (1954)
19. NORRIS, J.W., H.M. Pappius: Cerebral water and electrolytes. Effect of asphyxia, hypoxia, and hypercapnia.
Arch. Neurol. 23, 248 - 258 (1970)
20. OLSSON, Y., R.M. Crowell, I. Klatzo: The blood-brain barrier to protein tracers in focal cerebral ischemia and infarction caused by occlusion of the middle cerebral artery.
Acta Neuropath. (Berl.) 18, 89 - 102 (1971)
21. PAULSON, O.: Regional cerebral blood flow in apoplexy due to occlusion of the middle cerebral artery.
Neurology (Minn.) 20, 63 - 77 (1970)

22. PLUM, F., J.B. Posner, E.C. Alvord Jr.: Edema and necrosis in experimental cerebral infarction.
Arch. Neurol. 2, 563 - 570 (1963)
23. REULEN, H.J., H.J. Frei: Energiestoffwechsel und Flüssigkeitsverschiebungen im Gehirn während des Schocks.
In: Schock, Stoffwechselveränderungen und Therapie.
Schattauer, Stuttgart, New York pp 183 - 193 (1970)
24. REULEN, H.J., A. Hadjidimos, M. Brock, J.P. Deruaz, K. Schürmann: Regional cerebral blood flow and cerebral edema in man. I. Influence of local tissue water and local tissue lactate.
Arch. Neurol. Im Druck
25. REULEN, H.J., F. Medzihradsky, R. Enzenbach, F. Marguth, W. Brendel: Electrolytes, fluids and energy metabolism in cerebral edema in man.
Arch. Neurol. 21, 517 (1969)
26. SAPIRSTEIN, L.A., E.H. Sapirstein, A. Bredemeyer: Effect of hemorrhage on the cardiac output and its distribution in the rat.
Circulat. Res. 8, 135 (1960)
27. SCHNEIDER, M., H. Opitz: Über die Sauerstoffversorgung des Gehirns und dem Mechanismus von Mangelwirkungen.
Ergebnisse Physiologie 46, 126 (1950)
28. SIESJÖ, B.K., K. Mesetter: Factors determining intracellular pH.
In: Ion homeostasis of the brain.
Munksgaard, Copenhagen, pp 244 - 262 (1972)
29. SIESJÖ, B.K., A. Kjällquist, N. Zwetnow: The CSF lactate/pyruvate ratio in cerebral hypoxia.
Life Sciences 7, 45 - 52 (1968)

30. SIESJÖ, B.K., N. Zwetnow: Effects of increased cerebrospinal fluid pressure upon adenine nucleotides and upon lactate and pyruvate in rat brain tissue. *Acta Neurol. scand.* 46, 187 (1970)
31. SHAW, Ch. M., E.C. Alvord, R.G. Berry: Swelling of the brain following ischemic infarction with arterial occlusion. *Arch. Neurol.* 1, 161 - 177 (1959)
32. SUNDT, T.M. Jr., A.G. Waltz: Experimental cerebral infarction: Retro-orbital, extra-dural approach for occluding the middle cerebral artery. *Proc. Mayo Clin.* 41, 159 - 168 (1966)
33. SUNDT, T. M. Jr., A.G. Waltz: Cerebral ischemia and reative hyperemia. Studies of cortical blood flow and microcirculation before, during, and after temporary occlusion of middle cerebral artery of squirrel monkeys. *Circulation Resurge* 28, 426 - 433 (1971)
34. WAHL, M., P. Deetjen, K. Thurau, D. H. Ingvar, N.A. Lassen: Micropuncture evaluation of the importance of perivascular pH for the arteriolar diameter on the brain surface. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 316 152 - 163 (1970)
35. WALTZ, A.G.: Effect of blood pressure on blood flow in ischemic and nonischemic cerebral cortex. The phenomena of autoregulation and luxury perfussion. *Neurology (Minneapolis)* 18, 613 - 621 (1968)
36. WALTZ, A.G., T.M. Sundt, Jr.: The microvasculature and microcirculation of the cerebral cortex after arterial occlusion. *Brain* 90, 681 - 694 (1967)

37. WILLIAMSON, D.H., Patricia Lund, H.A. Krebs: The redox state of free nicotinamide-adenine-dinucleotide in the cytoplasm and mitochondria of rat liver. *Biochem. J.* 103, 514 - 527 (1967)
38. YAMAGUCHI, T., F. Regli, A.G. Waltz: Effects of hyper-ventilation with and without carbon dioxide on experimental cerebral ischemia and infarction. *Brain* 95, 123 - 132 (1972)
39. YAMAGUCHI, T., A.G. Waltz, H. Okazaki: Hyperemia and ischemia in experimental cerebral infarction; Correlation of histopathology and regional blood flow. *Neurology (Minneapolis)* In press.
40. YAMAMOTO, Y.L., C.P. Hodge, K. M. Philipps, W. Feindel: Miroflow patterns after experimental occlusion of middle cerebral artery demonstrated by fluorescein angiography and ¹³³Xenon-clearance. In: *Cerebral blood flow*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1969
41. ZWETNOW, N.: Effects of increased cerebrospinal fluid pressure on the blood flow and on the energy metabolism of the brain. *Acta Physiol. Scand.*, Suppl. 339, 1 - 31 (1970)

Herrn Professor Dr. K. Schürmann danke ich für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes im Labor der Neurochirurgischen Universitätsklinik. Mein ganz besonderer Dank gebührt Herrn Professor Dr. H. J. Reulen, Oberarzt der Neurochirurgischen Klinik, für die Überlassung des interessanten Themas und die Einführung in die wissenschaftliche Arbeit, Herrn Professor Dr. F. Regli für die Übernahme des Korreferats und Herrn Dozent Dr. D. Bartko (Bratislava) für seine hilfreiche Unterstützung bei der experimentellen Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 1.6.1944 wurde ich, Hermann Werner Koch, als erstes Kind der Eheleute Otto Georg Koch und Martha, geb. Bauer, in Schröttersburg/Südostpr. geboren. Von 1950 bis 1958 besuchte ich die Grundschule in Greiz-Pohlitz/Thr. und daran anschließend die Oberschule in Greiz/Thr. Ab 1959 war ich Schüler des Aufbaugymnasiums in Annweiler/Pfalz und legte hier 1965 die Reifeprüfung ab. Danach leistete ich meinen Wehrdienst bei der Bundeswehr. Im Sommersemester 1967 nahm ich das Studium der Medizin an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz auf. Nach Absolvierung der Naturwissenschaftlichen Vorprüfung 1968 und der Ärztlichen Vorprüfung 1970 legte ich 1973 die Ärztliche Prüfung ab.

